

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

Studijní program Biologie

Studijní obor Molekulární biologie a biochemie organismů



Jitka Kučerová

Interakce mitochondrií s ostatními buněčnými strukturami
Interaction between mitochondria and other cellular structures

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: prof. RNDr. Jan Tachezy, Ph.D.

Praha 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 9. 5. 2017

Poděkování

Děkuji především mému školiteli prof. RNDr. Janu Tachezemu, Ph.D. za nevyčerpatelné množství rad a připomínek, také za vědomosti a informace ke studiu i vědě jako takové.

OBSAH

| | | |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Abstrakt..... | 4 |
| 2 | Abstract | 4 |
| 3 | Seznam zkratek | 5 |
| 4 | Úvod..... | 6 |
| 5 | Mitochondrie: jejich funkce a modifikace | 7 |
| 6 | Interakce mitochondrií s endoplasmatickým reliquem | 9 |
| 6.1 | Transport fosfolipidů mezi ER a mitochondrií | 10 |
| 6.2 | Role Ca^{2+} iontů ve vztahu mezi ER a mitochondriemi..... | 11 |
| 6.2.1 | Ca^{2+} a apoptóza | 13 |
| 6.3 | "ER-mitochondria encounter structure" aneb ERMES..... | 14 |
| 7 | Mitochondrie v pohybu..... | 16 |
| 7.1 | Interakce mitochondrií s aktinovým cytoskeletem | 16 |
| 7.2 | Interakce mitochondrií s mikrotubuly | 17 |
| 7.3 | Úloha intermediálních filament | 20 |
| 8 | Interakce mitochondrií a peroxizomů | 20 |
| 9 | Závěr..... | 23 |
| 10 | Použitá literatura..... | 24 |

1 Abstrakt

Buňka je dokonale fungující soustava organel, které mají různou funkci a jejich zastoupení se liší podle metabolických procesů a funkce buňky. Každá struktura má v buňce svou roli, avšak ke správnému fungování buňky jako celku přispívají i jednotlivé interakce organel. Interakce mezi organelami jsou velice složité, komplexní a dnes se objevuje stále více informací, proč jsou pro správnou funkci buněk důležité. Tato práce se zaměřuje především na interakce mitochondrií s ostatními buněčnými strukturami. Budou zde shrnuty informace jak mitochondrie interagují s endoplasmatickým retikulem, cytoskeletem nebo peroxizomy a jak se například podílejí na udržování homeostázy Ca^{2+} iontů. Interakce s mitochondriemi jsou velice stěžejní, pakliže dojde k chybě v určitém typu interakce, může dojít ke změnám ve struktuře mitochondrií, k narušení jejich funkce a v důsledku toho i k buněčné smrti.

Klíčová slova: mitochondrie, buněčné organely, cytoskeleton, ERMES, endoplasmatické retikulum

2 Abstract

The cell contain a perfectly functioning system of organelles that have different functions and their representation varies according to metabolic processes and cell functions. Each structure has its specific role in the cell, but network of interactions among organelles contribute to the proper functioning of the cell as a whole. Interactions among organelles are very complex, and today there is more and more information about why organellar interactions are important for proper cell function. This work focuses primarily on the interaction of mitochondria with other cellular structures. Information will be summarized as to how mitochondria interact with endoplasmic reticulum, cytoskeleton or peroxisomes and how, for example, they are involved in maintaining Ca^{2+} ions homeostasis. Interactions with mitochondria are very crucial and if an error occurs in a certain type of interaction, changes in mitochondrial structure, impairment of function, and, as a result, cell death may occur.

Key words: mitochondrion, cellular organelles, cytoskeleton, ERMES, endoplasmic reticulum

3 Seznam zkratek

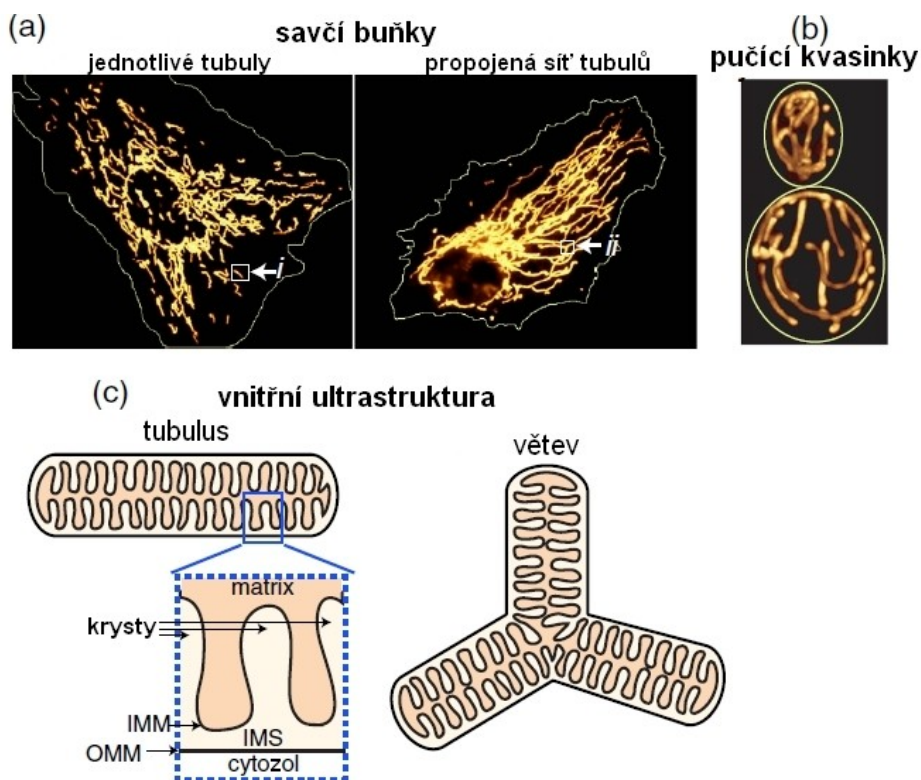
| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acetyl-CoA (acetylkoenzym A) | Mmm1 (maintenance of mitochondrial morphology) |
| ADP (adenosindifosfát) | mtDNA (mitochondriální DNA) |
| AIF (apoptosis-inducing factor) | NAADP (nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate) |
| ALA (kyselina delta-aminolevulová) | NADH+H |
| ATP (adenosintrifosfát) | (nikotinamidadenindinukleotid) |
| cADPr (cyclic ADP ribose) | NCX (Na ⁺ Ca ²⁺ výměník) |
| CL (kardiolipin) | PEMT2 |
| DIABLO (direct inhibitor of apoptosis-binding protein with low isoelectric point) | (phosphatidylethanolamin N-Methyltransferase) |
| DNA (kyselina deoxyribonukleová) | PG (fosfatidylethanolamin) |
| E3 (ubiquitin ligáza) | PCh (fosfatidylcholin) |
| EndoG (endonukláza G) | PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) |
| ER (endoplasmatické retikulum) | PS (fosfatidylserin) |
| ERMES (ER-mitochondria encounter structure) | PSS1 a PSS2 (fosfatidylserin-syntáza) |
| FADH2 | RING (really interesting new gene) |
| (flavinadenindinukleotid) | RNA (ribonukleová kyselina) |
| GDP (guanosindifosfát) | ROC (receptor operated channel) |
| Gem1(GTPase EF-hand protein of Mitochondria) | ROS (reactive oxygen species) |
| GTP (guanosintrifosfát) | SAR (Stramenopiles, Alveolates, Rhizaria) |
| IF (intermediální filamenta) | SCaMPERu (Sphingolipid Ca ²⁺ release mediating protein of endoplasmic reticulum) |
| IP3 (inositoltrifosfát) | Smac (second mitochondria-derived activator of caspases) |
| IP3R (receptor pro inositoltrifosfát) | SMOC (secreted modular calcium-binding protein) |
| MAM (mitochondria associated membranes) | sukcinyl-CoA (sukcinylkoenzym A) |
| MAPL (mitochondrial anchored protein ligase) | SUMO (small ubiquitin-like modifier) |
| MAPs (microtubule associated proteins) | TOM (translocase of the outer membrane) |
| MCU (mitochondrial calcium uniporter) | VDAC (voltage-dependent anion channel) |
| Mdm10 a Mdm 12 (mitochondrial distribution and morphology) | VLDL (very low-density lipoprotein) |
| MDV (mitochondrial-derived vesicles) | VOC (voltage operated channel) |

4 Úvod

Mitochondrie představují dvojmembránové semiautonomní organely, které jsou esenciální pro život eukaryotických buněk. V mitochondriích probíhají důležité biochemické dráhy, avšak jejich správný chod je závislý na interakcích s ostatními buněčnými strukturami. Na interakcích je závislý tvar i rozmístění mitochondrií. Mitochondrie mohou například interagovat s endoplasmatickým retikulem, cytoskeletem a peroxizomy. Z endoplasmatického retikula získávají důležité fosfolipidy, a také z něj čerpají Ca^{2+} ionty, které zaručují správný chod syntetických reakcí. Cytoskelet slouží k transportu mitochondrií a k udržování jejich morfologie. Peroxizomy jsou na druhou stranu závislé na mitochondriích, neboť ty jim skrze váčky poskytují důležité molekuly, jež jsou zodpovědné za správnou funkci peroxizomů. Všechny tyto interakce byly predikovány již před padesáti lety, ale teprve dnes se objevují jejich přesné rozměry a funkce. Každá nová informace svědčí o tom, že jsou vztahy mezi mitochondriemi a ostatními strukturami buňky velice provázané a komplikovanější, než se dříve předpokládalo.

5 Mitochondrie: jejich funkce a modifikace

Mitochondrie jsou semiautonorní dvojmembránové organely o velikosti 0,5-1 μm , které jsou esenciální pro průběh velkého množství metabolických cest, jako je například oxidativní fosforylace, β -oxidace mastných kyselin, tvorba Fe-S klastrů, syntéza hemu a biotinu (Beinert et al., 2007), a také hrají roli v apoptóze (Hajnóczky et al., 2006). Mitochondrie mohou fúzovat a rozdělovat se a vytvářet tak různé síťované struktury, které mezi sebou komunikují a dohromady pomáhají balancovat metabolismus buňky (Shaw & Nunnari, 2002).



Obr. 1: Struktura mitochondriálních sítí (a) v savčích buňkách, (b) v pučících kvasinkách (c) vnitřní ultrastruktura, kde lze vidět vnější a vnitřní membránu, která je vchlípena v krysty (převzato z Rafelski et al., 2013)

Přízvisko semiautonorní značí, že na rozdíl od ostatních buněčných organel obsahují vlastní DNA (kyselina deoxyribonukleová), a tak se mohou dělit nezávisle na buněčném cyklu a podle potřeby buňky. Vlastní DNA je zbytkem genomu původní α -proteobakterie, ze které mitochondrie pochází (Thrash et al., 2011). Většina původních bakteriálních genů se ztratila, menší část přešla procesem horizontálního přenosu do jaderného genomu, a tak se v mitochondrii z původního genomu nachází pouze několik genů, jejichž počet se liší v různých evolučních liniích organismů (Timmis et al., 2004).

Každá mitochondrie je obklopena dvěma membránami (vnější a vnitřní), které mají rozdílnou funkci. Vnější membrána obsahuje především mitochondriální poriny (kanály). Mezi tyto kanály patří například VDAC (voltage-dependent anion channel) a translokáza vnější mitochondriální membrány TOM (translocase of the outer membrane). Poriny typu VDAC kontrolují vstup a výstup mitochondriálních metabolitů (Bayrhuber et al., 2008). Také umožňují komunikaci mezi mitochondriemi a ostatními organelami a nebo mezi mitochondriemi samotnými. Hrají také velkou roli v apoptóze (Varda Shoshan-Barmatz et al., 2010).

Vnitřní membrána mitochondrie je vysoce selektivní k iontům a malým molekulám jako je např. ATP. Jejich průchod umožňují specializované transportní proteiny (přenašeče). Mezi tyto přenašeče patří například ATP/ADP přenašeč (Pebay-Peyroula et al., 2003).

Mitochondrie jsou biochemickou továrnou, na které závisí život každé buňky. Nejdůležitější biochemickou dráhou, která probíhá v mitochondriích je Krebsův cyklus, jenž začíná reakcí acetylkoenzymu A (acetyl-CoA) s akceptorovou molekulou oxalacetátem. Výsledkem této reakce je tvorba citrátu, který je postupně metabolizován v osmi krocích zpět na oxalacetát. V průběhu Krebsova cyklu neboli citrátového cyklu dochází k tvorbě redukčních ekvivalentů (NADH^+H a FADH_2), které jsou dále využity v dýchacím řetězci pro syntézu ATP oxidativní fosforylací (Boyle, 2008). Ke Krebsovu cyklu se váže i β -oxidace mastných kyselin. Ve sledu těchto reakcí dochází k postupné oxidaci mastných kyselin až na konečný produkt acetyl-CoA, který znovu vstupuje do Krebsova cyklu (Voet et al., 2013).

Důležitou syntetickou dráhou je tvorba hemu. Syntéza hemu začíná v mitochondriích neb právě zde se nachází prekursor sukcinylkoenzym A (sukcinyl-CoA) a glycin, ze kterých je hem tvořen. Reakcí sukcinyl-CoA a glycinu vzniká kyselina delta-aminolevulová (ALA), jež je přesunuta do cytoplasmy, kde se z ní tvoří coproporphyrinogen I a III. Konečné kroky syntézy hemu se opět odehrávají v mitochondrii. Pokud dojde k poškození metabolismu hemu, má to velký dopad na mitochondrie samotné, což může způsobit nahromadění železa, narušení mitochondrií a stárnutí (Atamna, 2004).

V mitochondriích dále probíhá i tvorba Fe/S klastrů (Lill, 2009). Fe/S klastry jsou evolučně velmi staré proteinové kofaktory, které jsou zapojeny do transportu elektronů, fungují také jako katalyzátory a zdroj síry při syntéze biotinu (Beinert et al., 1997). Ačkoliv nejsou Fe/S klastry biochemicky složitou molekulou, jejich syntéza a následná maturace vyžaduje více

než dvacet komponent (alespoň tedy u eukaryot) (Lill, 2009). Bylo by logické představit si, že mitochondrie jsou pro život esenciální právě kvůli jejich energetické funkci, ale to je omyl, protože za určitých okolností může být tvorba ATP v mitochondrii zcela zastavena a buňky přežívají díky tvorbě ATP na základě substrátové fosforylace v cytoplasmě. Jedinou skutečně esenciální funkcí mitochondrií je právě tvorba Fe/S klastrů, které jsou nepostradatelnou součástí většiny proteinů nacházejících se v jádře a cytoplasmě. (Stehling & Lill, 2013).

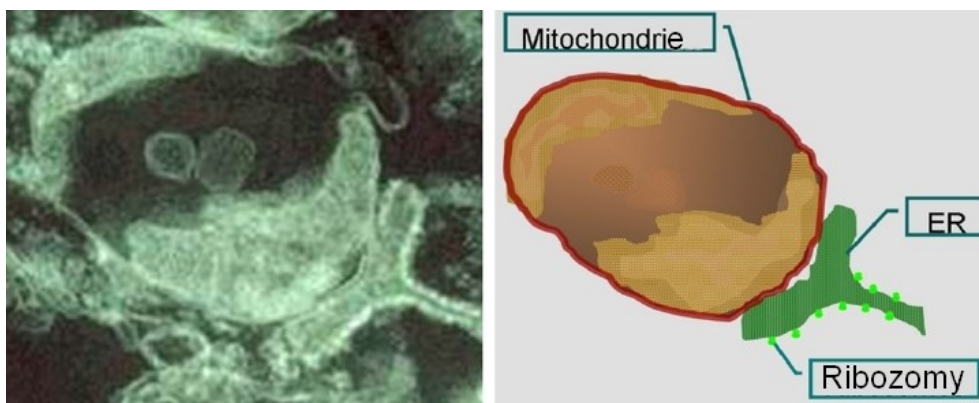
Některé organismy, jako například eukaryotičtí mikroby, které žijí v prostředí s nízkým obsahem kyslíku, postrádají typickou strukturu mitochondrií, jak je známá z učebnic. Takové organismy mají menší dvojmembránové organely, které se nazývají hydrogenozomy (D. G. Lindmark & Muller, 1973) nebo mitozomy (Tovar et al., 1999), popřípadě jiné organely odvozené od mitochondrií zvané MRO (mitochondrion-related organelles) (Stairs et al., 2015). Hydrogenozomy jsou organely anaerobního metabolismu, které, jak již název napovídá, produkují v rámci metabolických reakcí vodík. Nachází se především u trichomonád (Donald G. Lindmark et al., 1975), anaerobních nálevníků (Paul et al., 1990) nebo některých chytridiomycet (Gelius-Dietrich et al., 2007). Ve většině případů neobsahují svůj vlastní genom, stejně tak jako mitozomy. Mitozomy představují organely, jež se nachází v eukaryotických organismech, například u organismů *Entamoeba histolytica* (Léon-Avila & Tovar, 2004) a *Giardia intestinalis* (Tovar et al., 2003), které také žijí v podmínkách s nedostatkem kyslíku a rovněž u některých vnitrobuněčných parazitů (Tovar, 2007). U většiny těchto organel dochází k syntéze železosírných center (Tachezy & Doležal, 2007), případně k aktivaci sulfátu (Mi-ichi et al., 2009).

6 Interakce mitochondrií s endoplasmatickým relikulem

Ke správné funkci eukaryotických buněk nezbytně patří i endoplasmatické retikulum (ER), jež má hlavní roli v biosyntéze lipidů a proteinů. ER má vzhled sítě cisteren a tubulárních struktur, které se rozprostírají od jaderné membrány až k povrchu buňky. Jednotlivé cisterny a tubuly jsou tvořeny jednoduchou membránou, která tvoří více než 50% celkového objemu buněčných membrán (Boyle, 2008). ER má několik stěžejních rolí. Je zde produkováno a skládáno velké množství proteinů, které využívají i ostatní organely buňky (Chevet et al., 2001). V ER se také nachází velká zásoba Ca^{2+} iontů, které mají roli v signalizačních drahách (Hajnóczky et al., 2000).

Ačkoliv mají mitochondrie a ER různé role, interagují spolu jak fyzicky, tak funkčně (Pizzo &

Pozzan, 2007). Mitochondrie a ER tvoří síť, které jsou fundamentální pro udržení homeostázy buněk. V průběhu posledních let jsou interakce těchto dvou organel zkoumány a zjišťuje se mnoho nových informací. Místa, kde dochází k těsnému kontaktu mitochondrií s endoplasmatickým retikulem, se nazývají MAM (mitochondria associated membranes) (Vance, 1990). Tyto kontaktní úseky se účastní v komunikaci, bioenergetice a životním cyklu buněk (Giorgi et al., 2009).



Obr. 2: Zobrazení spojení ER s mitochondrií elektronovým mikroskopem (zvětšení 26000x) (převzato z Lebiedzinska et al., 2009)

6.1 Transport fosfolipidů mezi ER a mitochondrií

Syntéza fosfolipidů a jejich transport z místa syntézy k organelám, kde jsou tyto lipidy potřebné, jsou velice důležité pro zachování struktury membrán a funkce buňky. Interakce organel a transport lipidů vyžaduje specifické přenašeče, kontaktní místa na membráně a "tetheringové" komplexy (Flis & Daum, 2013). Bylo zjištěno, že MAM shromažďuje velké množství enzymů syntetizujících lipidy (Rusiñol et al., 1994). Kardiolipin (CL) a fosfatidylglycerol (PG) jsou považovány za mitochondriálně specifické fosfolipidy (Zinser et al., 1991). Oba dva tyto fosfolipidy se syntetizují v mitochondrii (Hostetler et al., 1971). Dalším prominentním fosfolipidem mitochondrie je fosfatidylethanolamin (PE) (VIAL et al., 1982), který vzniká dekarboxylací fosfatidylserinu (PS). CL i PE jsou pro mitochondrii velice důležitými fosfolipidy, neboť zajišťují mitochondrii správnou morfologii a jejich ztráta je letální (Joshi et al., 2012). Mezi fosfolipidy, které mitochondrie potřebuje ke své stavbě a funkci patří i fosfatidylcholin (PCh) (van Meer et al., 2008). Cesty syntézy se mezi organismy liší, ale společným bodem je fosfatidylserin-syntáza, která má dvě izoformy (PSS1 a PSS2) (Kuge et al., 2001). Bylo zjištěno, že se obě tyto izoformy hojně nacházejí v oblastech MAM (S. J. Stone & Vance, 2000). K těmto dvěma izoformám byla později připojena ještě třetí ER-

specifická izoforma fosfatidylserin-syntázy, která by nadále mohla více přiblížit syntézu fosfolipidů v ER (Vance & Steenbergen, 2005). PS, který byl vytvořen v ER je dále transportován do intermembránového prostoru mitochondrie, kde probíhá jeho dekarboxylace, která vyústí v syntézu PE. PE je pak nadále exportován z mitochondrie nebo Golgiho komplexu (kde se také může tvořit) do ER. V ER je N-methyltransferázou konvertován na PCh. U oblastí ER, které jsou v blízkosti mitochondrií, bylo potvrzeno, že obsahují izoformu PEMT2 methyltransferázy (Cui et al., 1993), což napovídá, že jsou MAM důležitým buněčným kompartmentem, který může figurovat v syntéze jak PS, tak PCh.

Mimo vlastní syntézu fosfolipidů jsou MAM centrem nevesikulárního interorganelového transportu fosfolipidů a vyskytují se i názory, že jsou MAM jednou z etap sekretorické dráhy (Vance, 1990), jelikož podporují sestavení VLDL (very low-density lipoprotein), konkrétně by tato etapa následovala po drsném ER a předcházela Golgiho komplexu (Lebiedzinska et al., 2009).

6.2 Role Ca^{2+} iontů ve vztahu mezi ER a mitochondriemi

V posledních letech byla věnována pozornost zvláště dvěma funkcím mitochondrií, a to Ca^{2+} homeostáze a uvolňování apoptického faktoru, jakožto odpověď na signály pro smrt buňky. V buňkách je cytosolická hladina Ca^{2+} iontů sledována komplexy proteinů, které mají role pump, kanálů a vazebných proteinů. Velice malé změny v koncentraci Ca^{2+} mohou mít za následek různé odpovědi uvnitř buňky. V klidových podmínkách je koncentrace Ca^{2+} uvnitř buňky udržována na velmi nízké úrovni, okolo hodnoty 10-100 nM, což je daleko méně než extracelulární koncentrace, jež dosahuje 1mM (Rosario Rizzuto et al., 2009). Tento jev je způsobený nízkou permeabilitou plasmatické membrány k iontům, kterou udržují Ca^{2+} ATPázy, a také $\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$ výměníky (NCX) (Hajnóczky et al., 2000). Tato regulace je tak jednou z možných cest signální transdukce. Vzrůst intracelulární hladiny Ca^{2+} iontů (na koncentraci vysokou $\leq 1-2 \mu\text{M}$) může být zapříčiněn dvěma procesy. Za prvé to může být způsobeno mobilizací intracelulárních skladišť vápníku nacházejících se především v ER a v Golgiho komplexu, a za druhé jeho vpuštěním z extracelulárního prostoru. Hlavní signalizační dráhou, která spouští uvolnění Ca^{2+} z intracelulárních rezerv zahrnuje IP3 (inositoltrifosfát) receptor (IP3R) a transmembránový protein lokalizovaný na membráně ER nebo Golgiho komplexu (Rosario Rizzuto et al., 2009). IP3R není jediným receptorem, který se může podílet na této signalizaci, uvolnění Ca^{2+} může být umožněno i pomocí ryanodinového receptoru (RyR) nebo pomocí mediátorového proteinu ER SCaMPER (Sphingolipid Ca^{2+}

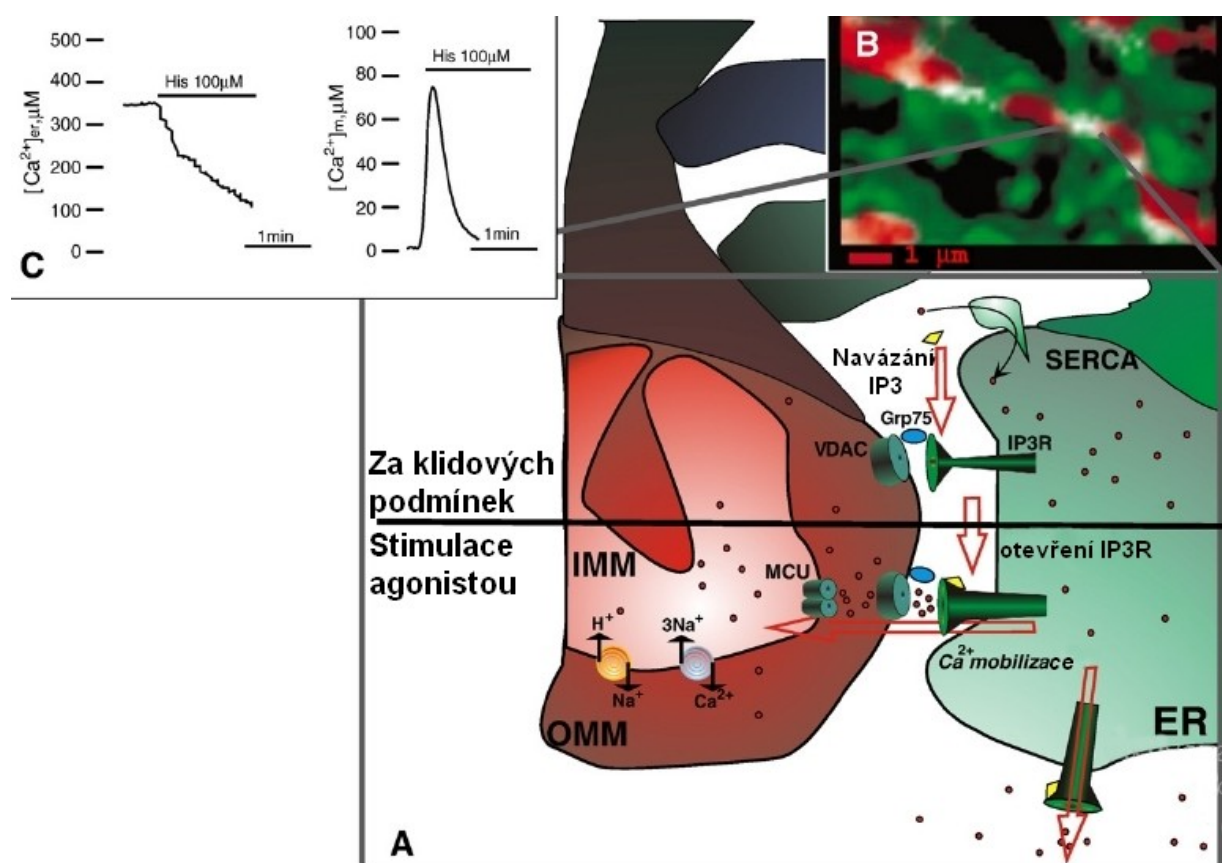
release mediating protein of endoplasmic reticulum) (Mao et al., 1996). Jako aktivátory mohou sloužit i proteiny cADPr (cyclic ADP ribose) a NAADP (nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate) (Galione & Churchill, 2002).

Za uvolnění extracelulárních Ca^{2+} iontů do vnitřního prostoru buňky jsou zodpovědné kanály umístěné na membráně buňky, které se většinou rozdělují do tří skupin. Mezi tyto kanály tedy patří napětově řízené Ca^{2+} kanály (VOCs), které se otevírají, pokud dojde ke snížení membránového potenciálu (Bertolino & Llinas, 1992). Dále se sem řadí receptorem řízené Ca^{2+} kanály (ROCs), které se otevírají po navázání ligandu (McFadzean & Gibson, 2002) a receptory řízené druhými posly (SMOCs) (Meldolesi & Pozzan, 1987). Pokud se některé z těchto kanálů aktivují, Ca^{2+} ionty jsou pak rychle přemístěny z cytosolu, aby se obnovil klidový potenciál buňky. Cyklus Ca^{2+} iontů není důležitý jen pro signalizaci a řízení buněčného cyklu, ale i pro správnou funkci mitochondrií (Rosario Rizzuto et al., 2009). Import vápníku do mitochondrií zvyšuje účinnost enzymů, které se v těchto organelách nacházejí (McCormack et al., 1990). Ačkoliv koncentrace těchto iontů není v mitochondriích tak významná jako v endoplasmatickém retikulu, má velkou roli v biochemických reakcích zahrnujících také syntézu ATP (Jouaville et al., 1999). Pokud se mitochondrie setkají s cytosolickou koncentrací Ca^{2+} vyšší než μM , tak mohou pohltit část iontů a zvýšit vlastní koncentraci iontů v mitochondriální matrix, což má za příčinu aktivace několika enzymů jako například α -ketoglutarátdehydrogenázy nebo isocitrátdehydrogenázy, a také enzymů, které katalyzují oxidativní fosforylaci (McCormack et al., 1990). Prudce vzrůstající akumulace Ca^{2+} iontů v mitochondriální matrix je právě jedním z mnohých projevů možných interakcí mitochondrií a ER (Rosario Rizzuto et al., 2009).

Mitochondrie živých buněk prochází dramatickými změnami co se týče koncentrace Ca^{2+} . Koncentrace Ca^{2+} v mitochondriích může být vyšší až o jeden či dva řády než koncentrace v cytoplasmě (Giacomello et al., 2007). Čerpání Ca^{2+} do mitochondrií umožňuje přes jejich vnější membránu VDAC (V Shoshan-Barmatz & Gincel, 2003) a skrze vnitřní membránu uniportery MCU (mitochondrial calcium uniporter) (Kirichok et al., 2004). MCU uniportery jsou vysoce selektivní iontové kanály, které mohou regulovat množství Ca^{2+} , jež může mitochondrie přijmout (Kirichok et al., 2004). Na tomto jevu je založena hypotéza, že právě tímto způsobem se podílí mitochondrie na udržování homeostázy kalcia. V krátkém okamžiku totiž může akumulovat velké množství Ca^{2+} (Rosario Rizzuto et al., 2009).

Otázkou však bylo, jak tedy může nízkoafinitní systém zajistit tak vysokou koncentraci? Odpovědí na tuto otázku byla právě kontaktní místa s ER nacházející se nedaleko transportérů. V kontaktních místech mitochondrie a kanálů ER (popřípadě plasmatické

membrány) se mohou přechodně tvořit mikrodomény s vyšší koncentrací Ca^{2+} (Rapizzi et al., 2002). Kontaktní místa byla nejprve pozorována na preparátech elektronovým mikroskopem (R Rizzuto et al., 1998). Byla objevena překrývající se místa, která tvořila až 20% povrchu mitochondrie. Pozdější experimenty ukázaly, že se mezi kontaktními místy nachází spoje senzitivní k trypsinu (Csordás et al., 2006). Další informace přinesla až izolace proteinů z MAM (Szabadkai et al., 2006). Ačkoliv se o tuto problematiku zajímá stále více vědců, zatím bylo identifikováno jen malé množství signálních nebo "scaffold" proteinů, které se mezi kontaktními místy nacházejí (Rosario Rizzuto et al., 2009).



Obr. 3: Schéma kontaktních míst mitochondrie a ER v průběhu předávání Ca^{2+} iontů.

Stimulace agonistou vyvolá syntézu IP3 a otevření IP3R kanálů, což způsobí vpuštění Ca^{2+} a jeho redistribuci. Na obrázku je možné vidět i 3D vyobrazení kontaktních míst a diagram měření vtoku Ca^{2+} (převzato z Rizzuto et al., 2009)

6.2.1 Ca^{2+} a apoptóza

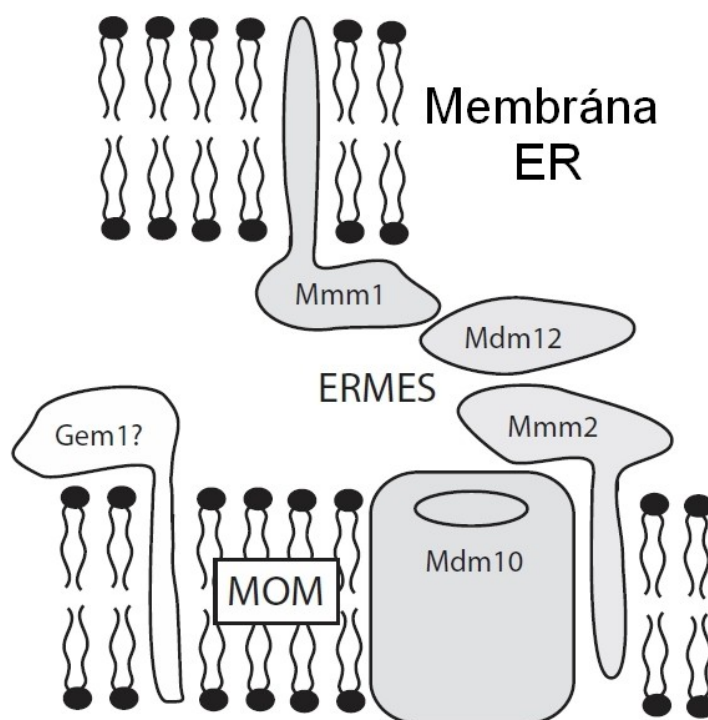
Ionty kalcia zaručují správný chod metabolismu mitochondrií, a to především tak, že regulují enzymy, které řídí chod biochemických reakcí, které v mitochondriích probíhají (McCormack et al., 1990). Pokud se nekontrolovatelně zvýší koncentrace Ca^{2+} iontů v mitochondrii, například díky hyperstimulaci ionotropních glutamátových receptorů, dojde k přemístování

Ca^{2+} iontů skrze membrány mitochondrie, což způsobí kolaps protonového gradientu a bioenergetickou katastrofu, která vede k jedinému nevyhnutelnému - ke smrti buňky (Budd & Nicholls, 1996).

Mitochondrie jsou mimo jiné i důležitým kontrolním bodem v apoptóze (Kruman et al., 1998). Jedna z možných cest apoptózy je právě aktivována vypuštěním mitochondriálních proteinů do cytosolu (cytochromu c) (Martinou et al., 2000). Většina tohoto proteinu je pevně vázána k vnitřní membráně mitochondrie, menší množství je však připojeno jen z části, a tak je kdykoliv možné jej využít k aktivaci apoptotické dráhy. Cytochrom c je nenahraditelný komponent mitochondriálního elektronového transportního řetězce, předává elektrony z komplexu III na komplex IV a je tak k životu velice potřebný. Porucha genu pro tento protein je letální (Garrido et al., 2006). Pokud je tedy cytochrom c vypuštěn do cytosolu, způsobí přeskupení a oligomerizaci kaspázy Apaf-1 (apoptosis-protease activating factor), vytvoří se tak komplex aktivující kaspázy, který rekrutuje až sedm kaspáz, což vede k jejich maturaci a následně k buněčné smrti (Hill et al., 2003). Cytochrom c ale není jedinou pro-apoptotickou molekulou. Mitochondrie mají na své vnitřní membráně několik dalších pro-apoptotických molekul, například Smac/DIABLO (second mitochondria-derived activator of caspases/direct inhibitor of apoptosis-binding protein with a low isoelectric point), AIF (apoptosis-inducing factor) nebo EndoG (endonukleáza G) (Ravagnan et al., 2002).

6.3 "ER-mitochondria encounter structure" aneb ERMES

V průběhu několika posledních let se předmětem zájmu stal proteinový komplex ERMES neboli "ER-mitochondria encounter structure". ERMES představuje jednu z možností propojení mitochondrií a ER (Kornmann et al., 2009). ERMES byl poprvé objeven u kvasinek (Burgess et al., 1994), ale poslední poznatky získané bioinformatickými metodami Widemanem a kolektivem naznačují, že se nachází například i u organismů jako je *Capsaspora owczarzaki*, *Sphaeroforma arctica*, *Thecamonas trahens*, *Dictyostelium discoideum*, *Polysphondylium pallidum*, *Acanthamoeba castellanii* a *Naegleria gruberi* (Wideman et al., 2013). Není však přítomen u metazoí, rostlin a ani u zástupců z podříše SAR. Zjistěte lze však předpokládat, že ostatní organismy mají nějakou funkční obdobu ERMES, která dosud nebyla objevena (Hayashi et al., 2009). ERMES je složen z několika proteinů.



Obr. 4: Schéma proteinového komplexu ERMES (převzato z Wideman et al., 2013)

Jeden z těchto proteinů (β -barel, označován jako Mdm10) je zakotven v mitochondriální membráně (Kopec et al., 2010), dva další (Mmm1 a Mmm2) jsou transmembránové proteiny (Boldogh et al., 2003). Mmm1 má glykosylovaný N-konec (konec proteinu, jež končí $-\text{NH}_2$ skupinou), který ční do lumen ER, jeho C-konec (konec proteinu, jež končí $-\text{COOH}$ skupinou) nadále interaguje s podjednotkou ERMES, která je asociována s mitochondrií (Stroud et al., 2011). Čtvrtý protein (Mdm12) slouží jako přemostění mezi Mmm1 a Mmm2 (Boldogh et al., 2003). K těmto proteinům patří ještě Gem1 (kalcium vázající GTPáza nebo také Miro GTPáza), která se vyskytuje u kvasinek, ale u ostatních organismů nemusí být přítomna. Gem1 GTPáza má pravděpodobně vliv na celkovou organizaci struktur ERMES (Stroud et al., 2011). Gem1 obsahuje jeden transmembránový segment na C-terminálním konci, a také odhaluje dvě velké hydrofilní domény cytosolu, z nichž jedna je zodpovědná za lokalizaci ERMES a druhá za správnou funkci GTPázy (Michel & Kornmann, 2012).

Je známo, že se ERMES zapojuje v několika buněčných procesech, které zahrnují udržování mitochondriální morfologie, import proteinů do mitochondrie a fosfolipidový transport mezi mitochondriemi a ER, také hraje roli v napojení mitochondrií na aktinový cytoskelet a při dělení mitochondrií (Wiedemann et al., 2009).

7 Mitochondrie v pohybu

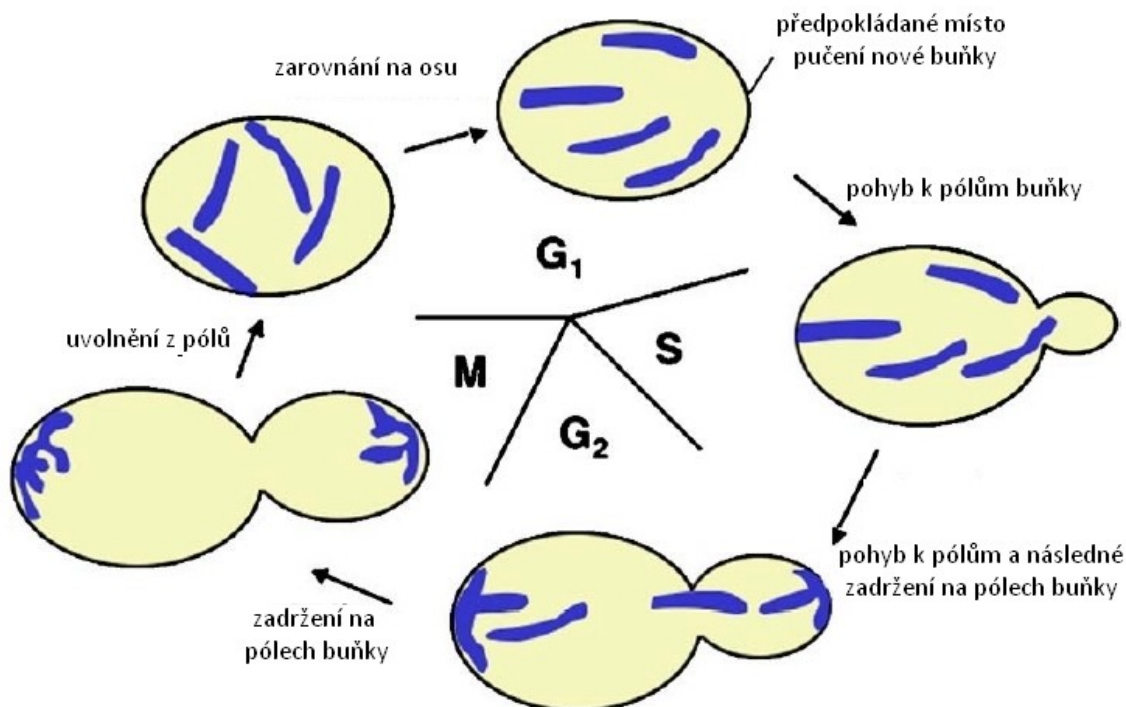
Cytoskelet má v buňce mnoho funkcí, mezi které patří uchování polarity buňky, podílí se na vnitrobuněčném transportu, buněčném dělení, a také pomáhá udržovat správnou morfologii a tvar buňky (Nogales, 2001; Revenu et al., 2004). Interakce mezi mitochondrií a cytoskeletem se projevují na morfologii, fúzování a rozpojování mitochondrií, respirační aktivitě, heritabilitě, ale především na pohybu a distribuci mitochondrií v buňce (Anesti & Scorrano, 2006). Pohyb mitochondrií musí být koordinován s jejich morfologií. Tvar sítě, který mitochondrie nabývá, je výsledkem neustálé fúze a rozdělování, které regulují specifické "mitochondria-shaping" proteiny, především proteiny příbuzné dynaminu (Scorrano, 2005). Dynamin je mechanoenzymatická GTPáza, která kontroluje fúzi membrán, tubularizaci vláken a formování váčků (McNiven, 1998). Mutace v genech pro tento protein může způsobit ztrátu tvaru mitochondrie, její funkce a dokonce i ztrátu genetické informace mitochondrie (Shaw & Nunnari, 2002).

Mitochondrie interagují s různými typy a formami cytoskeletu, přičemž nejdůležitější jsou mikrotubuly (a s nimi asociované molekulární motory), aktinový cytoskelet a intermediální filamenta (IF) (Boldogh & Pon, 2007). První byly objeveny interakce s mikrotubuly, které byly zkoumány na několika různých modelech (hmyz, krysí neurony, kultury savčích buněk) (Heggeness et al., 1978; LaFountain, 1972; Raine et al., 1971). Krátce na to byl odhalen způsob, jakým mitochondrie interagují s IF (Mose-Larsen et al., 1982). Asociaci mitochondrií s IF využívají hlavně rostliny, zatímco výskyt tohoto fenoménu nebyl dosud potvrzen u savčích buněk (Anesti & Scorrano, 2006).

7.1 Interakce mitochondrií s aktinovým cytoskeletem

Aktinová mikrofilamenta se skládají z úzkého helixu orientovaných globulárních monomerů aktinu (Bremer & Aebi, 1992). U mitochondrií tato mikrofilamenta regulují jejich pozici v buňce a transport. Mutace, které destabilizují vlákna aktinu, způsobují defekt v pohybu a lokalizaci nejen mitochondrií, ale i endozomů, Golgiho komplexu, RNA, vakuol a dělicího vřeténka. Mohou tedy ve většině případů způsobit smrt buňky. První poznatky o vztazích mitochondrií k aktinovému cytoskeletu byly pozorovány na organismu *Saccharomyces cerevisiae* (Simon et al., 1997). Kvasinky mají mitochondrie, které tvoří dlouhé tubulární struktury, jež se v průběhu buněčného dělení rozcházejí do obou pólů buňky a zůstávají tam ukotveny až do rozdělení buňky. U *S. cerevisiae* je možné vidět, že mitochondrie a chromozomy mají jisté podobnosti v průběhu buněčného dělení. V obou případech pohyb

k pólům a následné ukotvení vede k rovnoměrnému rozdělení jak chromosomů, tak mitochondrií v dceřině a mateřské buňce (Fehrenbacher et al., 2004).



Obr. 5: Rozmístění mitochondrií v průběhu buněčného cyklu (převzato z Boldogh & Pon, 2006)

Pokusy na kvasinkách ukázaly, že mitochondrie jsou po aktinovém vlákne schopné retrográdního i anterográdního pohybu. Na transportu po aktinu se podílí komplex proteinů Mmm1p a Mdm10p, které jsou esenciální pro uchování tvaru mitochondrií, přispívají k udržování mtDNA, a také vážou mtDNA k mitochondriální membráně a aktinovému cytoskeletu (Dimmer et al., 2005). Tento mechanismus zajistí správné dělení genetické informace mitochondrie. Absence genů pro tyto proteiny způsobuje ztrátu retrográdního a anterográdního pohybu mitochondrií (Boldogh & Pon, 2006).

7.2 Interakce mitochondrií s mikrotubuly

Mikrotubuly jsou cylindrické polymery α a β -tubulinových dimerů. Mikrotubuly jsou velice dynamické polární struktury, které mají plus a minus konec (Moritz & Agard, 2001).

Vyrovnění neustálé dynamické polymerizace a depolymerizace tubulinu vyžaduje velké množství energie. Tato energie pochází z hydrolýzy GTP. GTP se váže na podjednotku β -tubulinu, když se molekula tubulinu naváže na konec mikrotubulu, GTP je hydrolyzováno na GDP (Cleveland & Sullivan, 1985). Mikrotubuly jsou mimo jiné stabilizovány proteiny MAPs (microtubule associated proteins) (Cleveland, 1990).

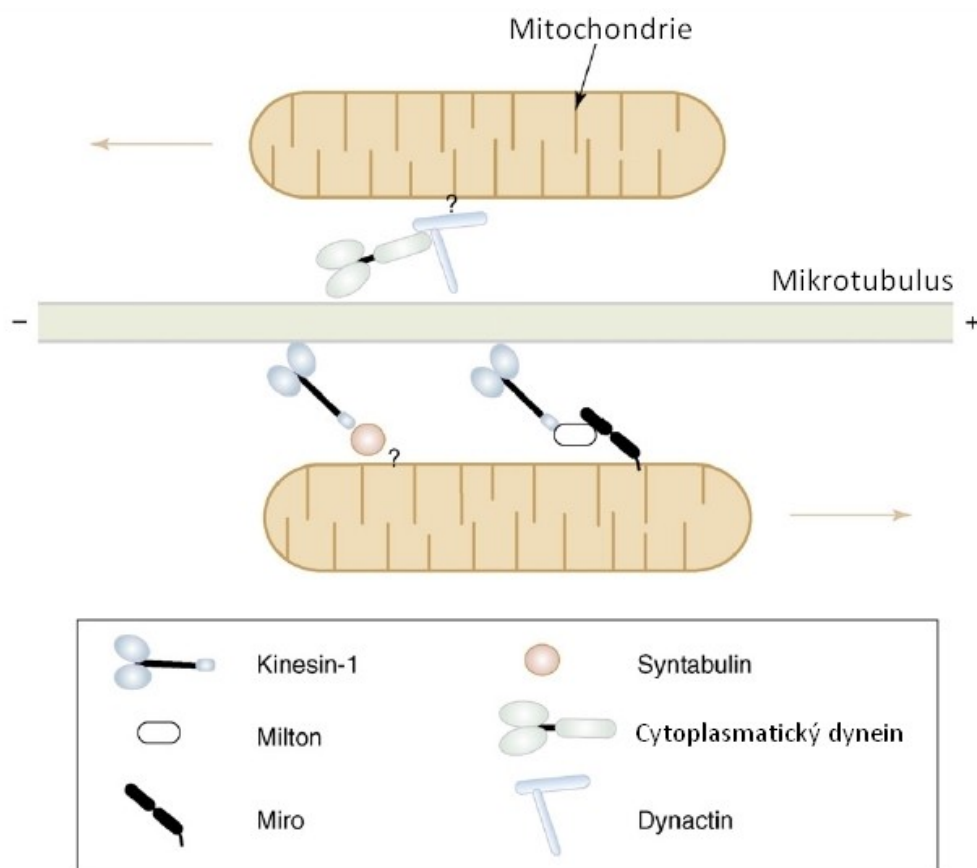
K pohybu ovšem nestačí jenom vlákna, po kterých se mohou organely nebo váčky posouvat,

ale také molekulární motory, například kinesin a dynein, jejichž aktivita vyžaduje energii (Hirokawa & Takemura, 2005).

Nejdelší a nejrychlejší forma transportu mitochondrií se vyskytuje v axonech neurálních buněk. Mitochondrie jsou posouvány anterográdně k plus konci mikrotubulů ke vzdáleným koncům axonů, retrográdně je to směrem od konců axonu. Tento způsob transportu mitochondrií zajišťuje dostatečné zásobení konců energií (Hollenbeck & Saxton, 2005), které mají vysokou spotřebu ATP (synapse, Ranvierovy zářezy, místa v axonech, kde dochází k syntéze proteinů). Podle posledních studií jsou mitochondrie s normálním membránovým potenciálem transportovány anterográdně, kdežto mitochondrie s kompromitovaným membránovým potenciálem a syntézou ATP mají spíše retrográdní motilitu, která transportuje mitochondrie do části buňky, kde dojde k jejich degradaci a recyklaci (Miller & Sheetz, 2004). Výstupem tedy je, že mitochondrie s vyšším membránovým potenciálem se kumulují na místech, kde dochází k presynaptickému vývoji (Boldogh & Pon, 2007).

K pohybu mitochondrií slouží mikrotubuly, ale nepostradatelným komponentem jsou molekulární motory kinesin a dynein. Distribuci po axonech zajišťují především kinesin-1 a kinesin-3 (Hirokawa & Takemura, 2005).

Kinesiny se na mitochondrii neváží přímo, ale předpokládá se, že jsou připojené prostřednictvím adaptorových molekul (Boldogh & Pon, 2007). Adaptorovými molekulami by mohly být proteiny kinectin (Santama et al., 2004) nebo syntabulin (Su et al., 2004) a nebo dodnes nejlépe prostudované adaptory Milton (Stowers et al., 2002) a Miro (Guo et al., 2005), které váží kinesin-1 k mitochondriím. Milton váže C-terminální doménu nákladu k těžkému řetězci kinesinu (Glater et al., 2006). Miro je Rho-like GTPáza, která je lokalizována na vnější membráně mitochondrie (Fransson et al., 2003). Miro a Milton spolu interagují a mutace v jednom z nich způsobuje narušení anterográdního transportu v axonech, což má za následek nedostatečné zásobení vyvíjejících se synapsí mitochondriemi (Brickley et al., 2005).



Obr. 6: Model pohybu mitochondrií po mikrotubulech (převzato z Boldogh & Pon, 2007)

Ačkoliv se velká pozornost věnuje kinesinům a je dokázané, že se na pohybu mitochondrií skutečně podílejí, vyskytují se i případy, kdy kinesin není potřebným prvkem pro transport mitochondrií, např. v průběhu dělení kvasinek. Když dojde k deleci genů pro homolog kinesinu (kinesin Klp3p) v kvasinkách, nedojde ke změnám mitochondriální struktury a narušení jejich transportu (Brazer et al., 2000). Namísto toho se zdá, že jsou mitochondrie asociovány s plus koncem mikrotubulů a jejich distribuce je tak závislá na polymerizaci mikrotubulů (Yaffe et al., 2003).

S mitochondrií není asociován jen kinesin, ale i molekulární motor dynein. Dynein interaguje svým lehkým řetězcem s anion-selektivním napěťovým kanálem VDAC1 vnější mitochondriální membrány. Tato interakce může regulovat navázání dyneinu k mitochondrii. Pokud je potenciál mitochondriální membrány snížený, dochází ke zvýšení retrográdního transportu v neuronech (Schwarzer et al., 2002). Kupodivu, mutace v genech pro dynein nemají žádný efekt na tvar mitochondrií a jejich distribuci v buňce (Boldogh & Pon, 2007).

7.3 Úloha intermediálních filament

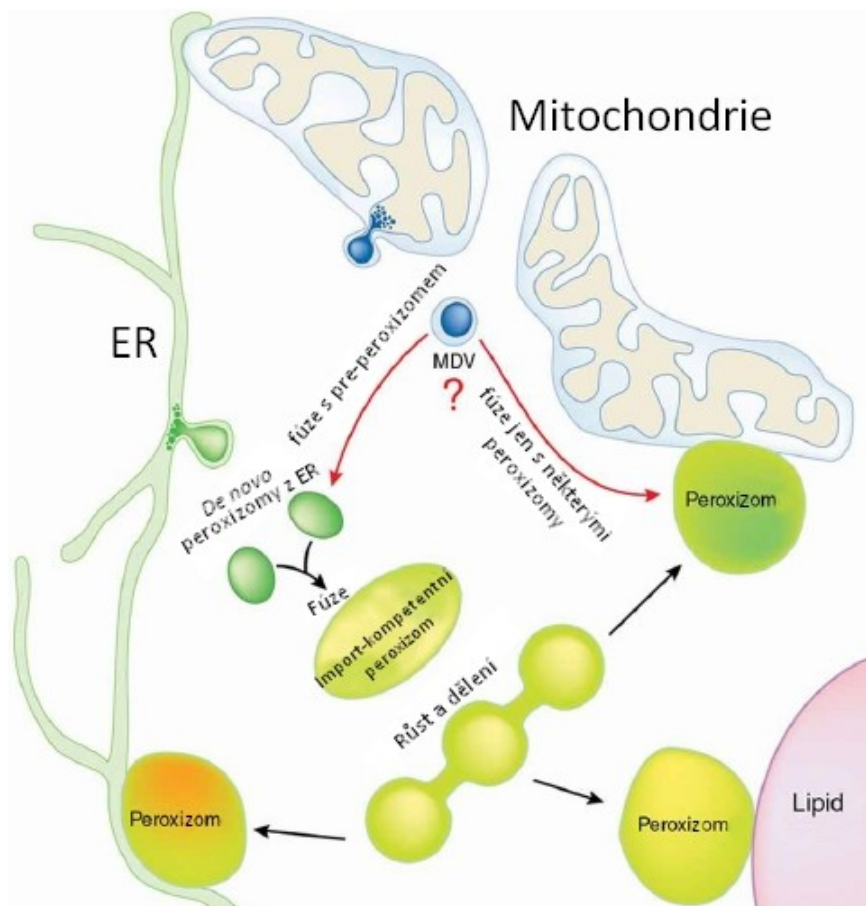
Kromě mikrotubulů a aktinových mikrofilament se mitochondrie dostává do kontaktu i s intermediálními filamenty. V buňkách obratlovců tvoří IF propojené rozsáhlé sítě, které se rozpínají napříč cytoplasmou (Goldman et al., 2008). IF se skládá z monomerů různých proteinů (vimentiny, keratiny, neurofilamenta), které se stáčíjí v dimery, jež se skládají v tetramery a následně ve spirálovité struktury (Bremer & Aeby, 1992). Tyto spirálovité struktury poskytují buňkám oporu a pevnost, navíc napomáhají ukotvit mitochondrie například ve svalových buňkách (M. R. Stone et al., 2007), nervových buňkách (Wagner et al., 2003) nebo fibroblastech (Mose-Larsen et al., 1982). Mutace proteinů IF, které naruší strukturu sítí IF se také projeví na morfologii a distribuci mitochondrií. Takto se například projevuje mutace v genu pro desmin, která způsobuje změny v rozložení mitochondrií v kosterních svalech a srdci (Capetanaki, 2002). Může také způsobit odchylky ve tvaru mitochondrií a narušení respirační funkce, která může vyústit až v buněčnou smrt (Weisleder et al., 2004). Mutace v genu pro vimentin má stejné účinky na fibroblasty (Tolstonog et al., 2001).

U *S. cerevisiae* je nejprozkoumanějším proteinem IF Mdm1, jež má strukturní podobnosti savčím proteinům keratinu a vimentinu. Mdm1 sice nekolokalizuje s mitochondriemi, ale pokud dojde k jeho narušení, je postihnuta funkce mitochondrií, jejich růst a blokuje se i migrace v průběhu buněčného dělení (McConnell & Yaffe, 1992).

8 Interakce mitochondrií a peroxizomů

Peroxisomy jsou organely s jednou membránou, které mají kritickou funkci v udržení homeostázy v savčích buňkách. V peroxizomech probíhají velice důležité biochemické dráhy jako například produkce peroxidu a jeho likvidace. U většiny organismů v peroxizomech probíhá i β -oxidace mastných kyselin. Pokud je organismus postižen nějakým onemocněním, které degeneruje peroxizomy, často se nevyhne brzké smrti (Wanders, 2013). Pokud selžou peroxizomy, má to také nepřímý vliv na mitochondrie, jejichž dysfunkce pak ohrozí buňku (Dirkx et al., 2005). Proto byl peroxizomům v posledním století přisuzován endosymbiotický původ, jelikož stejně jako mitochondrie a chloroplasty i peroxizomy se mohou samostatně dělit a mají specifický import proteinů. Tyto vlastnosti byly považovány jako hlavní charakteristiky endosymbiotických organel (Duve, 1969). Stejně jako v mitochondrii, vzniká v peroxizomech peroxid a ROS (reactive oxygen species), které účinně odbourávají. Obě dvě organely oxidují mastné kyseliny a u vyšších organismů je biogeneze obou těchto organel

kontrolována jadernými transkripčními faktory skupiny PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) (Berger & Moller, 2002). Některé peroxizomální enzymy sice mají mitochondriální původ, ale dnešní poznatky svědčí o tom, že peroxizomy vznikají *de novo* z ER (Dimitrov et al., 2013). Ovšem příroda není tak přímočará. Sice se prokázalo, že peroxizomy nevznikly endosymbiózou, a také to, že jejich původ není nějak vztažen přímo k mitochondriím. Avšak nejnovější poznatky přece jen mitochondrie do života peroxizomů zavádějí. Kromě ER se na biogenezi peroxizomů patrně podílejí také mitochondrie. Mitochondrie vytváří váčky tzv. "mitochondrial-derived vesicles" (MDV), které jsou transportovány do peroxizomů (Neuspiel et al., 2008). V těchto váčkách je přepravován protein MAPL (mitochondrial anchored protein ligase) (Braschi et al., 2010). C-terminální konec tohoto proteinu, který vyčnívá do cytosolu, obsahuje RING (really interesting new gene) doménu, jež má velkou aktivitu SUMO (small ubiquitin-like modifier) a ubiquitin ligázy E3. Nadprodukce MAPL způsobí fragmentaci mitochondrií. Avšak váčky, které nesou molekulu MAPL, fúzí jen s podmnžinou přítomných peroxizomů (Neuspiel et al., 2008). Funkce této transportní dráhy a role MDV v biogenezi peroxizomů ještě nebyla přesně determinována, ale nabízí se tři potenciální úlohy. MDV mohou napomáhat peroxizomální biogenezi tak, že se spojí s nezralým peroxizomem. Za druhé by mohly MDV nést speciální metabolity, které jsou nasměrovány jen do některých peroxizomů s příslušnými degradačními proteiny. A nakonec za třetí by mohly MDV do peroxizomů dopravovat proteiny, které se tam nemohou dopravit běžnou sekretorickou dráhou. Zde to ovšem nekončí, existují i hypotézy, že je vztah peroxizomů, mitochondrií a ER propojen, a to tak, že *de novo* peroxizomy z ER by mohly fúzovat s peroxizomy maturovanými mitochondrií (Soubannier et al., 2012).



Obr. 7: Model možné komunikační dráhy mezi mitochondrií, ER a peroxizomy (převzato z Mohanty & McBride, 2013)

Zdá se však, že mitochondrie do peroxizomů dopravují i váčky s proteinem Pex3, což je peroxizomální faktor biogeneze 3, který je stěžejní ve vývoji peroxizomů a v jejich maturaci. Pex3 je sice také dopravován z ER, avšak zásobení touto cestou není pro peroxizomy dostatečné (Sugiura et al., 2017).

9 Závěr

Tato bakalářská práce shrnuje hlavní poznatky o interakcích mitochondrií s ostatními buněčnými strukturami. Mitochondrie komunikují s ER v mnoha ohledech, ukázalo se, že je pro mitochondrie velice důležitý i cytoskelet a v neposlední řadě mitochondrie interagují i s peroxizomy. Veškeré tyto interakce jsou důležité pro udržení morfologie a funkce mitochondrií, ale veskrze i pro udržení správného chodu buňky. Ve své práci jsem mnohokrát uvedla, že pokud dojde k narušení těchto interakcí, může to být katastrofické nejen pro mitochondrie, ale i pro buňku jako celek. Zkoumání interakcí mezi mitochondriemi a buněčnými strukturami, ale i interakcí ostatních organel buňky mezi sebou může mít pro budoucnost velký význam, hlavně tedy v medicíně. Mnohokrát se totiž zjišťuje, že jsou závažné nemoci způsobeny narušením těchto kontaktů. I já se chci v budoucnu věnovat této problematice. Díky spolupráci s laboratoří, ve které nyní působím, mohu studovat proteinový komplex ERMES. Mým cílem je dokázat jeho přítomnost u lidského patogenu *Trichomonas vaginalis*.

10 Použitá literatura

- Anesti, V., & Scorrano, L. (2006). The relationship between mitochondrial shape and function and the cytoskeleton. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, 1757(5–6), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2006.04.013>
- Atamna, H. (2004). Heme, iron, and the mitochondrial decay of ageing. *Ageing Research Reviews*, 3(3), 303–318. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.02.002>
- Bayrhuber, M., Meins, T., Habeck, M., Becker, S., Giller, K., Villinger, S., ... Zeth, K. (2008). Structure of the human voltage-dependent anion channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(40), 15370–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808115105>
- Beinert, H., Holm, R. H., & Münck, E. (1997). Iron-Sulfur Clusters: Nature's Modular, Multipurpose Structures. *Science*, 277(5326). Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/277/5326/653.full>
- Beinert, Holm, & Münck; (2007). Iron-Sulfur Clusters : Nature's Modular , Multipurpose Structures. *Science*, 277(August), 653. <https://doi.org/10.1126/science.277.5326.653>
- Berger, J., & Moller, D. E. (2002). The Mechanisms of Action of PPARs. *Annual Review of Medicine*, 53(1), 409–435. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.104018>
- Bertolino, M., & Llinas, R. R. (1992). The Central Role of Voltage-Activated and Receptor-Operated Calcium Channels in Neuronal Cells. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 32(1), 399–421. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.32.040192.002151>
- Boldogh, I. R., Nowakowski, D. W., Yang, H.-C., Chung, H., Karmon, S., Royes, P., & Pon, L. A. (2003). A protein complex containing Mdm10p, Mdm12p, and Mmm1p links mitochondrial membranes and DNA to the cytoskeleton-based segregation machinery. *Molecular Biology of the Cell*, 14(11), 4618–27. <https://doi.org/10.1091/mbc.E03-04-0225>
- Boldogh, I. R., & Pon, L. A. (2006). Interactions of mitochondria with the actin cytoskeleton. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1763(5–6), 450–462. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.02.014>
- Boldogh, I. R., & Pon, L. A. (2007). Mitochondria on the move. *Trends in Cell Biology*, 17(10), 502–510. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2007.07.008>
- Boyle, J. (2008). Molecular biology of the cell, 5th edition by B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 36(4), 317–318. <https://doi.org/10.1002/bmb.20192>

- Braschi, E., Goyon, V., Zunino, R., Mohanty, A., Xu, L., & McBride, H. M. (2010). Vps35 mediates vesicle transport between the mitochondria and peroxisomes. *Current Biology*, 20(14), 1310–1315. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.05.066>
- Brazer, S. C. W., Williams, H. P., Chappell, T. G., & Cande, W. Z. (2000). A fission yeast kinesin affects Golgi membrane recycling. *Yeast*, 16(2), 149–166. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0061\(20000130\)16:2<149::AID-YEA514>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0061(20000130)16:2<149::AID-YEA514>3.0.CO;2-C)
- Bremer, A., & Aebi, U. (1992). The structure of the F-actin filament and the actin molecule. *Current Opinion in Cell Biology*, 4(1), 20–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1558750>
- Brickley, K., Smith, M. J., Beck, M., & Stephenson, F. A. (2005). GRIF-1 and OIP106, Members of a Novel Gene Family of Coiled-Coil Domain Proteins: ASSOCIATION IN VIVO AND IN VITRO WITH KINESIN. *Journal of Biological Chemistry*, 280(15), 14723–14732. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409095200>
- Budd, S. L., & Nicholls, D. G. (1996). A reevaluation of the role of mitochondria in neuronal Ca²⁺ homeostasis. *Journal of Neurochemistry*, 66(1), 403–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522981>
- Burgess, S. M., Delannoy, M., & Jensen, R. E. (1994). MMM1 encodes a mitochondrial outer membrane protein essential for establishing and maintaining the structure of yeast mitochondria. *The Journal of Cell Biology*, 126(6), 1375–91. <https://doi.org/10.1083/jcb.126.6.1375>
- Capetanaki, Y. (2002). Desmin cytoskeleton: a potential regulator of muscle mitochondrial behavior and function. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 12(8), 339–48. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12536120>
- Cleveland, D. W. (1990). Microtubule MAPping. *Cell*, 60(5), 701–2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2107023>
- Cleveland, D. W., & Sullivan, K. F. (1985). Molecular Biology and Genetics of Tubulin. *Annual Review of Biochemistry*, 54(1), 331–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.001555>
- Csordás, G., Renken, C., Várnai, P., Walter, L., Weaver, D., Buttle, K. F., ... Hajnóczky, G. (2006). Structural and functional features and significance of the physical linkage between ER and mitochondria. *The Journal of Cell Biology*, 174(7), 915–21. <https://doi.org/10.1083/jcb.200604016>
- Cui, Z., Vance, J. E., Chen, M. H., Voelker, D. R., & Vance, D. E. (1993). CLONING AND

EXPRESSION OF A NOVEL PHOSPHATIDYLETHANOLAMINE N-METHYLTRANSFERASE - A SPECIFIC BIOCHEMICAL AND CYTOLOGICAL MARKER FOR A UNIQUE MEMBRANE-FRACTION IN RAT-LIVER. *Journal of Biological Chemistry*, 268(22), 16655–16663.

- Dimitrov, L., Lam, S. K., & Schekman, R. (2013). The Role of the Endoplasmic Reticulum in Peroxisome Biogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(5), a013243–a013243. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013243>
- Dimmer, K. S., Jakobs, S., Vogel, F., Altmann, K., & Westermann, B. (2005). Mdm31 and Mdm32 are inner membrane proteins required for maintenance of mitochondrial shape and stability of mitochondrial DNA nucleoids in yeast. *The Journal of Cell Biology*, 168(1), 103–115. <https://doi.org/10.1083/jcb.200410030>
- Dirkx, R., Vanhorebeek, I., Martens, K., Schad, A., Grabenbauer, M., Fahimi, D., ... Baes, M. (2005). Absence of peroxisomes in mouse hepatocytes causes mitochondrial and ER abnormalities. *Hepatology*, 41(4), 868–878. <https://doi.org/10.1002/hep.20628>
- Duve, C. (1969). EVOLUTION OF THE PEROXISOME. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 168(2 The Nature an), 369–381. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb43124.x>
- Fehrenbacher, K. L., Yang, H. C., Gay, A. C., Huckaba, T. M., & Pon, L. A. (2004). Live cell imaging of mitochondrial movement along actin cables in budding yeast. *Current Biology*, 14(22), 1996–2004. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.11.004>
- Flis, V. V., & Daum, G. (2013). Lipid Transport between the Endoplasmic. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013235>
- Fransson, Å., Ruusala, A., & Aspenström, P. (2003). Atypical Rho GTPases have roles in mitochondrial homeostasis and apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(8), 6495–6502. <https://doi.org/10.1074/jbc.M208609200>
- Galione, A., & Churchill, G. C. (2002). Interactions between calcium release pathways: Multiple messengers and multiple stores. *Cell Calcium*. <https://doi.org/10.1016/S0143416002001902>
- Garrido, C., Galluzzi, L., Brunet, M., Puig, P. E., Didelot, C., & Kroemer, G. (2006). Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death and Differentiation*, 13(9), 1423–1433. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401950>
- Gelius-Dietrich, G., Braak, M. Ter, & Henze, K. (2007). Mitochondrial steps of arginine biosynthesis are conserved in the hydrogenosomes of the chytridiomycete *Neocallimastix frontalis*. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 54(1), 42–44.

- <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2006.00146.x>
- Giacomello, M., Drago, I., Pizzo, P., & Pozzan, T. (2007). Mitochondrial Ca²⁺ as a key regulator of cell life and death. *Cell Death and Differentiation*, 14(7), 1267–1274. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402147>
- Giorgi, C., De Stefani, D., Bononi, A., Rizzuto, R., & Pinton, P. (2009). Structural and functional link between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 41(10), 1817–1827. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.04.010>
- Glater, E. E., Megeath, L. J., Stowers, R. S., & Schwarz, T. L. (2006). Axonal transport of mitochondria requires mitorin to recruit kinesin heavy chain and is light chain independent. *The Journal of Cell Biology*, 173(4), 545–557. <https://doi.org/10.1083/jcb.200601067>
- Goldman, R. D., Grin, B., Mendez, M. G., & Kuczmarski, E. R. (2008). Intermediate filaments: versatile building blocks of cell structure. *Current Opinion in Cell Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2007.11.003>
- Guo, X., Macleod, G. T., Wellington, A., Hu, F., Panchumarthi, S., Schoenfield, M., ... Zinsmaier, K. E. (2005). The GTPase dMiro is required for axonal transport of mitochondria to drosophila synapses. *Neuron*, 47(3), 379–393. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.027>
- Hajnóczky, G., Csordas, G., Das, S., Garcia-Perez, C., Saotome, M., Sinha Roy, S., & Yi, M. (2006). Mitochondrial calcium signalling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondrial Ca²⁺ uptake in apoptosis. *Cell Calcium*, 40(5–6), 553–560. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2006.08.016>
- Hajnóczky, G., Csordás, G., Madesh, M., & Pacher, P. (2000). The machinery of local Ca²⁺ signalling between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria. *The Journal of Physiology*, 529 Pt 1, 69–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00069.x>
- Hayashi, T., Rizzuto, R., Hajnóczky, G., & Su, T. P. (2009). MAM: more than just a housekeeper. *Trends in Cell Biology*, 19(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.12.002>
- Heggeness, M. H., Simon, M., & Singer, S. J. (1978). Association of mitochondria with microtubules in cultured cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(8), 3863–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/80800>
- Hill, M. M., Adrain, C., & Martin, S. J. (2003). Portrait of a Killer: The Mitochondrial

- Apoptosome Emerges From the Shadows. *Molecular Interventions*, 3(1), 19–26.
<https://doi.org/10.1124/mi.3.1.19>
- Hirokawa, N., & Takemura, R. (2005). Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(3), 201–214.
<https://doi.org/10.1038/nrn1624>
- Hollenbeck, P. J., & Saxton, W. M. (2005). The axonal transport of mitochondria. *Journal of Cell Science*, 118(23). Retrieved from <http://jcs.biologists.org/content/118/23/5411>
- Hostetler, K. Y., van Den Bosch, H., & van Deenen, L. L. M. (1971). Biosynthesis of cardiolipin in liver mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*, 239(1), 113–119. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(71\)90201-3](https://doi.org/10.1016/0005-2760(71)90201-3)
- Chevet, E., Cameron, P. H., Pelletier, M. F., Thomas, D. Y., & Bergeron, J. J. M. (2001). The endoplasmic reticulum: Integration of protein folding, quality control, signaling and degradation. *Current Opinion in Structural Biology*. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(00\)00168-8](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(00)00168-8)
- Joshi, A. S., Thompson, M. N., Fei, N., Ttemann, M. H., & Greenberg, M. L. (2012). Cardiolipin and mitochondrial phosphatidylethanolamine have overlapping functions in mitochondrial fusion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological Chemistry*, 287(21), 17589–17597. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.330167>
- Jouaville, L. S., Pinton, P., Bastianutto, C., Rutter, G. A., & Rizzuto, R. (1999). Regulation of mitochondrial ATP synthesis by calcium: Evidence for a long-term metabolic priming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 13807–13812. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.24.13807>
- Kirichok, Y., Krapivinsky, G., & Clapham, D. E. (2004). The mitochondrial calcium uniporter is a highly selective ion channel. *Nature*, 427(6972), 360–4.
<https://doi.org/10.1038/nature02246>
- Kopec, K. O., Alva, V., & Lupas, A. N. (2010). Homology of SMP domains to the TULIP superfamily of lipid-binding proteins provides a structural basis for lipid exchange between ER and mitochondria. *Bioinformatics*, 26(16), 1927–1931.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq326>
- Kornmann, B., Currie, E., Collins, S. R., Schuldiner, M., Nunnari, J., Weissman, J. S., & Walter, P. (2009). An ER-mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen. *Science (New York, N.Y.)*, 325(5939), 477–481.
<https://doi.org/10.1126/science.1175088>
- Kruman, I., Guo, Q., & Mattson, M. P. (1998). Calcium and reactive oxygen species mediate

- staurosporine-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in PC12 cells. *Journal of Neuroscience Research*, 51(3), 293–308. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19980201\)51:3<293::AID-JNR3>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19980201)51:3<293::AID-JNR3>3.0.CO;2-B)
- Kuge, O., Yamakawa, Y., & Nishijima, M. (2001). Enhancement of Transport-dependent Decarboxylation of Phosphatidylserine by S100B Protein in Permeabilized Chinese Hamster Ovary Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 276(26), 23700–23706. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101911200>
- LaFountain, J. R. (1972). An association between microtubules and aligned mitochondria in Nephrotoma spermatocytes. *Experimental Cell Research*, 71(2), 325–328. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(72\)90300-X](https://doi.org/10.1016/0014-4827(72)90300-X)
- Lebiedzinska, M., Szabadkai, G., Jones, A. W. E., Duszynski, J., & Wieckowski, M. R. (2009). Interactions between the endoplasmic reticulum, mitochondria, plasma membrane and other subcellular organelles. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 41(10), 1805–1816. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.02.017>
- Léon-Avila, G., & Tovar, J. (2004). Mitosomes of Entamoeba histolytica are abundant mitochondrion-related remnant organelles that lack a detectable organellar genome. *Microbiology*, 150(5), 1245–1250. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26923-0>
- Lill, R. (2009). Function and biogenesis of iron-sulphur proteins. *Nature*, 460(7257), 831–8. <https://doi.org/10.1038/nature08301>
- Lindmark, D. G., & Muller, M. (1973). Hydrogenosome, a cytoplasmic organelle of the anaerobic flagellate Trichomonas foetus, and its role in pyruvate metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 248(22), 7724–7728.
- Lindmark, D. G., Muller, M., & Shio, H. (1975). Hydrogenosomes in Trichomonas vaginalis. *The Journal of Parasitology*, 61(3), 552. <https://doi.org/10.2307/3279345>
- Mao, C., Kim, S. H., Almenoff, J. S., Rudner, X. L., Kearney, D. M., & Kindman, L. A. (1996). Molecular cloning and characterization of SCA-MPER, a sphingolipid Ca²⁺ release-mediating protein from endoplasmic reticulum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(5), 1993–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=39897&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Martinou, J., Desagher, S., & Antonsson, B. (2000). Cytochrome c release from mitochondria: all or nothing. *Nature Cell Biology*, 2(3), E41–E43. <https://doi.org/10.1038/35004069>
- McConnell, S. J., & Yaffe, M. P. (1992). Nuclear and mitochondrial inheritance in yeast depends on novel cytoplasmic structures defined by the MDM1 protein. *The Journal of*

- Cell Biology*, 118(2), 385–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1378448>
- McCormack, J. G., Halestrap, A. P., & Denton, R. M. (1990). Role of calcium ions in regulation of mammalian intramitochondrial metabolism. *Physiological Reviews*, 70(2), 391–425.
- McFadzean, I., & Gibson, A. (2002). The developing relationship between receptor-operated and store-operated calcium channels in smooth muscle. *British Journal of Pharmacology*, 135(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704468>
- McNiven, M. A. (1998). Dynamin: a molecular motor with pinchase action. *Cell*, 94(2), 151–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9695943>
- Meldolesi, J., & Pozzan, T. (1987). Pathways of Ca²⁺ influx at the plasma membrane: voltage-, receptor-, and second messenger-operated channels. *Experimental Cell Research*, 171(2), 271–83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442017>
- Mi-ichi, F., Abu Yousuf, M., Nakada-Tsukui, K., & Nozaki, T. (2009). Mitosomes in *Entamoeba histolytica* contain a sulfate activation pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51), 21731–21736. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907106106>
- Michel, A. H., & Kornmann, B. (2012). The ERMES complex and ER-mitochondria connections. *Biochemical Society Transactions*, 40(2), 445–50. <https://doi.org/10.1042/BST20110758>
- Miller, K. E., & Sheetz, M. P. (2004). Axonal mitochondrial transport and potential are correlated. *Journal of Cell Science*, 117(13), 2791–2804. <https://doi.org/10.1242/jcs.01130>
- Mohanty, A., & McBride, H. M. (2013). Emerging roles of mitochondria in the evolution, biogenesis, and function of peroxisomes. *Frontiers in Physiology*, 4 SEP(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00268>
- Moritz, M., & Agard, D. A. (2001). Gamma-tubulin complexes and microtubule nucleation. *Current Opinion in Structural Biology*, 11(2), 174–81. <https://doi.org/10.1038/nrm3209>
- Mose-Larsen, P., Bravo, R., Fey, S. J., Small, J. V., & Celis, J. E. (1982). Putative association of mitochondria with a subpopulation of intermediate-sized filaments in cultured human skin fibroblasts. *Cell*, 31(3 PART 2), 681–692. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(82\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90323-3)
- Neuspiel, M., Schauss, A. C., Braschi, E., Zunino, R., Rippstein, P., Rachubinski, R. A., ... McBride, H. M. (2008). Cargo-Selected Transport from the Mitochondria to

- Peroxisomes Is Mediated by Vesicular Carriers. *Current Biology*, 18(2), 102–108.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.038>
- Nogales, E. (2001). Structural insights into microtubule function. *Annual Reviews Biochem*, 69, 277–302. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.061903.155440>
- Paul, R. G., Williams, A. G., & Butler, R. D. (1990). Hydrogenosomes in the rumen entodiniomorphid ciliate *Polyplastron multivesiculatum*. *Journal of General Microbiology*, 136(10), 1981–1989. <https://doi.org/10.1099/00221287-136-10-1981>
- Pebay-Peyroula, E., Dahout-Gonzalez, C., Kahn, R., Trézéguet, V., Lauquin, G. J.-M., & Brandolin, G. (2003). Structure of mitochondrial ADP/ATP carrier in complex with carboxyatractyloside. *Nature*, 426(6962), 39–44. <https://doi.org/10.1038/nature02056>
- Pizzo, P., & Pozzan, T. (2007). Mitochondria-endoplasmic reticulum choreography: structure and signaling dynamics. *Trends in Cell Biology*, 17(10), 511–517.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2007.07.011>
- Rafelski, S. M., Bereiter-Hahn, J., Jakobs, S., Schauss, A., Hell, S., Kuznetsov, A., ... Osiewacz, H. (2013). Mitochondrial network morphology: building an integrative, geometrical view. *BMC Biology*, 11(1), 71. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-71>
- Raine, C. S., Ghetti, B., & Shelanski, M. L. (1971). On the association between microtubules and mitochondria within axons. *Brain Research*, 34(2), 389–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4111142>
- Rapizzi, E., Pinton, P., Szabadkai, G., Wieckowski, M. R., Vandecasteele, G., Baird, G., ... Rizzuto, R. (2002). Recombinant expression of the voltage-dependent anion channel enhances the transfer of Ca²⁺ microdomains to mitochondria. *The Journal of Cell Biology*, 159(4), 613–624. <https://doi.org/10.1083/jcb.200205091>
- Ravagnan, L., Roumier, T., & Kroemer, G. (2002). Mitochondria, the killer organelles and their weapons. *Journal of Cellular Physiology*, 192(2), 131–137.
<https://doi.org/10.1002/jcp.10111>
- Revenu, C., Athman, R., Robine, S., & Louvard, D. (2004). The co-workers of actin filaments: from cell structures to signals. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 5(8), 635–646. <https://doi.org/10.1038/nrm1437>
- Rizzuto, R., Marchi, S., Bonora, M., Aguiari, P., Bononi, A., De Stefani, D., ... Pinton, P. (2009). Ca²⁺ transfer from the ER to mitochondria: When, how and why. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, 1787(11), 1342–1351.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.03.015>
- Rizzuto, R., Pinton, P., Carrington, W., Fay, F. S., Fogarty, K. E., Lifshitz, L. M., ... Pozzan, T. (2000). Mitochondria and the endoplasmic reticulum: a complex relationship. *Journal of Cell Biology*, 150(1), 1–11. <https://doi.org/10.1083/jcb.150.1.1>

- T. (1998). Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca^{2+} responses. *Science (New York, N.Y.)*, 280(5370), 1763–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624056>
- Rusiñol, A. E., Cui, Z., Chen, M. H., & Vance, J. E. (1994). A unique mitochondria-associated membrane fraction from rat liver has a high capacity for lipid synthesis and contains pre-Golgi secretory proteins including nascent lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 269(44), 27494–27502.
- Santama, N., Er, C. P. N., Ong, L.-L., & Yu, H. (2004). Distribution and functions of kinectin isoforms. *Journal of Cell Science*, 117(19). Retrieved from <http://jcs.biologists.org/content/117/19/4537>
- Scorrano, L. (2005). Proteins that fuse and fragment mitochondria in apoptosis: Con-fissing a deadly con-fusion? *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. <https://doi.org/10.1007/s10863-005-6572-x>
- Shaw, J. M., & Nunnari, J. (2002). Mitochondrial dynamics and division in budding yeast. *Trends in Cell Biology*, 12(4), 178–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978537>
- Shoshan-Barmatz, V., De Pinto, V., Zweckstetter, M., Raviv, Z., Keinan, N., & Arbel, N. (2010). VDAC, a multi-functional mitochondrial protein regulating cell life and death. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(3), 227–285. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.03.002>
- Shoshan-Barmatz, V., & Gincel, D. (2003). The voltage-dependent anion channel: characterization, modulation, and role in mitochondrial function in cell life and death. *Cell Biochem Biophys*, 39(3), 279–292. <https://doi.org/CBB:39:3:279> [pii]r10.1385/CBB:39:3:279
- Schwarzer, C., Barnikol-Watanabe, S., Thinnies, F. P., & Hilschmann, N. (2002). Voltage-dependent anion-selective channel (VDAC) interacts with the dynein light chain Tctex1 and the heat-shock protein PBP74. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 34(9), 1059–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12009301>
- Simon, V. R., Karmon, S. L., & Pon, L. A. (1997). Mitochondrial inheritance: Cell cycle and actin cable dependence of polarized mitochondrial movements in *saccharomyces cerevisiae*. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 37(3), 199–210. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0169\(1997\)37:3<199::AID-CM2>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0169(1997)37:3<199::AID-CM2>3.0.CO;2-2)
- Soubannier, V., Rippstein, P., Kaufman, B. A., Shoubridge, E. A., & McBride, H. M. (2012).

- Reconstitution of Mitochondria Derived Vesicle Formation Demonstrates Selective Enrichment of Oxidized Cargo. *PLoS ONE*, 7(12), e52830.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052830>
- Stairs, C. W., Leger, M. M., & Roger, A. J. (2015). Diversity and origins of anaerobic metabolism in mitochondria and related organelles. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 370(1678), 20140326.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0326>
- Stehling, O., & Lill, R. (2013). The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis: mechanisms, connected processes, and diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(8), a011312. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011312>
- Stone, M. R., O'Neill, A., Lovering, R. M., Strong, J., Resneck, W. G., Reed, P. W., ... Bloch, R. J. (2007). Absence of keratin 19 in mice causes skeletal myopathy with mitochondrial and sarcolemmal reorganization. *Journal of Cell Science*, 120(22), 3999–4008.
<https://doi.org/10.1242/jcs.009241>
- Stone, S. J., & Vance, J. E. (2000). Phosphatidylserine synthase-1 and -2 are localized to mitochondria-associated membranes. *Journal of Biological Chemistry*, 275(44), 34534–34540. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002865200>
- Stowers, R. S., Megeath, L. J., Górská-Andrzejak, J., Meinertzhagen, I. A., & Schwarz, T. L. (2002). Axonal transport of mitochondria to synapses depends on Milton, a novel *Drosophila* protein. *Neuron*, 36(6), 1063–1077. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01094-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01094-2)
- Stroud, D. A., Oeljeklaus, S., Wiese, S., Bohnert, M., Lewandrowski, U., Sickmann, A., ... Wiedemann, N. (2011). Composition and topology of the endoplasmic reticulum-mitochondria encounter structure. *Journal of Molecular Biology*, 413(4), 743–750.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2011.09.012>
- Su, Q., Cai, Q., Gerwin, C., Smith, C. L., & Sheng, Z.-H. (2004). Syntabulin is a microtubule-associated protein implicated in syntaxin transport in neurons. *Nature Cell Biology*, 6(10), 941–953. <https://doi.org/10.1038/ncb1169>
- Sugiura, A., Mattie, S., Prudent, J., & McBride, H. M. (2017). Newly born peroxisomes are a hybrid of mitochondrial and ER-derived pre-peroxisomes. *Nature*, 542(7640), 251–254.
<https://doi.org/10.1038/nature21375>
- Szabadkai, G., Bianchi, K., Várnai, P., De Stefani, D., Wieckowski, M. R., Cavagna, D., ... Rizzuto, R. (2006). Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca²⁺ channels. *The Journal of Cell Biology*, 175(6), 901–11.

<https://doi.org/10.1083/jcb.200608073>

- Tachezy, J., & Doležal, P. (2007). Iron-sulfur proteins and iron-sulfur cluster assembly in organisms with hydrogenosomes and mitosomes. In *Origin of Mitochondria and Hydrogenosomes* (pp. 105–133). https://doi.org/10.1007/978-3-540-38502-8_6
- Thrash, J. C., Boyd, A., Huggett, M. J., Grote, J., Carini, P., Yoder, R. J., ... Giovannoni, S. J. (2011). Phylogenomic evidence for a common ancestor of mitochondria and the SAR11 clade. *Scientific Reports*, 1, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep00013>
- Timmis, J. N., Ayliffe, M. A., Huang, C. Y., & Martin, W. (2004). Endosymbiotic gene transfer: organelle genomes forge eukaryotic chromosomes. *Nature Reviews. Genetics*, 5(2), 123–35. <https://doi.org/10.1038/nrg1271>
- Tolstonog, G. V., Shoeman, R. L., Traub, U., & Traub, P. (2001). Role of the Intermediate Filament Protein Vimentin in Delaying Senescence and in the Spontaneous Immortalization of Mouse Embryo Fibroblasts. *DNA and Cell Biology*, 20(9), 509–529. <https://doi.org/10.1089/104454901317094945>
- Tovar, J. (2007). Mitosomes of parasitic protozoa: Biology and evolutionary significance. In *Origin of Mitochondria and Hydrogenosomes* (pp. 277–300). https://doi.org/10.1007/978-3-540-38502-8_11
- Tovar, J., Fischer, A., & Clark, C. G. (1999). The mitosome, a novel organelle related to mitochondria in the amitochondrial parasite *Entamoeba histolytica*. *Molecular Microbiology*, 32(5), 1013–1021. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01414.x>
- Tovar, J., León-Avila, G., Sánchez, L. B., Sutak, R., Tachezy, J., van der Giezen, M., ... Lucocq, J. M. (2003). Mitochondrial remnant organelles of *Giardia* function in iron-sulphur protein maturation. *Nature*, 426(6963), 172–176. <https://doi.org/10.1038/nature01945>
- van Meer, G., Voelker, D. R., & Feigenson, G. W. (2008). Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 9(2), 112–124. <https://doi.org/10.1038/nrm2330>
- Vance, J. E. (1990). Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 265(13), 7248–7256.
- Vance, J. E., & Steenbergen, R. (2005). Metabolism and functions of phosphatidylserine. *Progress in Lipid Research*. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2005.05.001>
- VIAL, H. J., THUET, M. J., & PHILIPPOT, J. R. (1982). Phospholipid Biosynthesis in Synchronous *Plasmodium falciparum* Cultures. *The Journal of Protozoology*, 29(2), 258–263. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1982.tb04023.x>

- Voet, D., Voet, J. G., & Pratt, C. W. (2013). Principles of Biochemistry. In *John Wiley & Sons, Inc.* (pp. 224–225).
- Wagner, O. I., Lifshitz, J., Janmey, P. A., Linden, M., McIntosh, T. K., & Leterrier, J.-F. (2003). Mechanisms of mitochondria-neurofilament interactions. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(27), 9046–58. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534238>
- Wanders, R. J. A. (2013). Peroxisomes in Human Health and Disease: Metabolic Pathways, Metabolite Transport, Interplay with Other Organelles and Signal Transduction. In *Sub-cellular biochemistry* (Vol. 69, pp. 23–44). https://doi.org/10.1007/978-94-007-6889-5_2
- Weisleder, N., Taffet, G. E., & Capetanaki, Y. (2004). Bcl-2 overexpression corrects mitochondrial defects and ameliorates inherited desmin null cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(3), 769–774. <https://doi.org/10.1073/pnas.0303202101>
- Wideman, J. G., Gawryluk, R. M. R., Gray, M. W., & Dacks, J. B. (2013). The ancient and widespread nature of the ER-mitochondria encounter structure. *Molecular Biology and Evolution*, 30(9), 2044–2049. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst120>
- Wiedemann, N., Meisinger, C., & Pfanner, N. (2009). Connecting Organelles. *Science (New York, N.Y.)*, 325(5939), 403–404. <https://doi.org/10.1126/science.1178016>
- Yaffe, M. P., Stuurman, N., & Vale, R. D. (2003). Mitochondrial positioning in fission yeast is driven by association with dynamic microtubules and mitotic spindle poles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(20), 11424–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1534703100>
- Zinser, E., Sperka-Gottlieb, C. D. M., Fasch, E. V., Kohlwein, S. D., Paltauf, F., & Daum, G. (1991). Phospholipid synthesis and lipid composition of subcellular membranes in the unicellular eukaryote *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Bacteriology*, 173(6), 2026–2034. <https://doi.org/10.1128/jb.173.6.2026-2034.1991>